

Aus der medizinischen Universitätsklinik Erlangen

(Direktor Prof. D. N. Henning)

Vergleichende Untersuchungen über den Ersatz
der bisherigen Magensäurebestimmung durch den
Nachweis salzsäurelöslicher Chininsalze im Harn

Inaugural - Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde in der Zahnmedizin

der

Hohen Medizinischen Fakultät der

Friedrich-Alexander-Universität

zu

Erlangen

vorgelegt von

Heinrich Rödl aus Pleystein (Opf.)

1955

Aus der medizinischen Universitätsklinik Erlangen

(Direktor Prof. .D. N. H e n n i n g)

Vergleichende Untersuchungen über den Ersatz der
bisherigen Magensäurebestimmung durch den Nachweis
salzsäurelöslicher Chininsalze im Harn

Inauguraldissertation zur Erlangung

der Doktorwürde in der Zahnmedizin

vorgelegt der

Hohen medizinischen Fakultät der

Friedrich - Alexander - Universität

zu Erlangen

von

Heinrich R ö d l aus Pleystein (Opf)

1 9 5 5



D e k a n : Prof. Dr. C. Korth

R e f e r e n t : Prof. Dr. N. Henning

Tag der mündlichen Prüfung: 4.7.1956

E i n l e i t u n g

Seit der Entdeckung des eigenartigen Befundes durch P r o u t (1824), daß der Magen eine Mineralsäure von erstaunlich hoher Konzentration sezerniert, hat man versucht, den Säuregehalt des Magensaftes diagnostisch zu verwerten.

Bis vor wenigen Jahren war ein Einblick in die Aciditätsverhältnisse des Magens nur durch die Ausheberung mit der Magensonde möglich.

K u s s m a u l führte sie in die Medizin ein (1865). Zunächst bestand sie aus einem starren Metallrohr, das von J ü r g e n s e n (1870) durch ein elastisches Kautschukrohr mit einem Führungsstab aus Fischbein ersetzt wurde. E w a l d verzichtete auf ein Mandrin und verwendete einen weichen Gummischlauch, der ungefährlicher und leichter einzuführen war. Jedoch soll bereits vor K u s s m a u l eine Magensonde bekannt gewesen sein, die als Magenpumpe von N a u n y n (1866) bei Magenektasien und Phosphorvergiftungen verwendet wurde. Er hatte sie aus England erhalten, wo sie schon längere Zeit bekannt und in Gebrauch gewesen sein soll. E i n h o r n und G r o s s (1910) benützten die dünne Magensonde, aus der sich dann die Verweilsonde (E h r e n r e i c h 1912) entwickelte. Diese "Einhornsonde" wurde für wissenschaftliche Zwecke in verschiedenster Weise abgeändert. So wurden Elektroden und Thermoelemente an der Sonde angebracht oder Sonden mit mehreren Lumina kon-

struiert. Besonders H e n n i n g, D e m l i n g und K i n z l m e i e r haben in den letzten Jahren auf diesem Gebiet verschiedene Untersuchungen angestellt. Die Sondenmethode selbst hat in der Zwischenzeit eine umfangreiche Entwicklung und Vervollkommnung erfahren. Man kann folgende Entwicklungsstufen unterscheiden:

- 1) Einmalige Ausheberung
- 2) Fraktionierte Ausheberung
- 3) Verweilsonde

Mit der einmaligen Ausheberung, meist 60 Minuten nach dem Probetrunk, konnte man lediglich den augenblicklichen Zustand des Mageninhaltes erfassen.

In dem Bemühen, den Magenchemismus soweit wie möglich verfolgen zu können, gab man einige Tage hintereinander dem Patienten eine Probemahlzeit und zog den Mageninhalt in jeweils verschiedenen Zeitabständen danach ab.

Auch ließ man den Patienten die Sonde nach dem Probetrunk mehrere Male in bestimmten Zeitabständen schlucken und entnahm jeweils nur eine Probe.

E h r e n r e i c h verwandte eine dünne "Einhornsonde" als Verweilsonde, die dann vor allem durch

K a t s c h noch speziell entwickelt wurde.

Auch die den Magensaftfluß anregenden Mittel wurden im Laufe der Zeit variiert. Während man früher hauptsächlich nur die verschiedenen "Probemahlzeiten" verwendete, ist man heute zu Alkohol- oder Coffeinelösungen und gegebenenfalls auch Histamininjektionen übergegangen.

Leider hat die Sondenmethode neben ihren großen Vorzügen auch ihre Nachteile, die K a t s c h eindrücklich beschrieben hat. So stößt die Einführung der Sonde vor allem bei schwerkranken oder dyspnoischen Patienten auf Schwierigkeiten. Große Aneurysmen der Aorta oder oesophageale Varicen bei Lebercirrhose oder frische Magenblutungen bedingen ebenfalls eine Kontraindikation. Ferner ist bei Magenulcus an eine Perforation zu denken. Daß bei psychisch labilen Menschen durch die Abneigung gegen die Sonde die Säureproduktion beeinflusst wird und somit ein falsches Bild entsteht, wird ebenfalls betont.

Bei überempfindlichen Patienten stört der auftretende Würgereiz Patient und Untersucher und zwingt zur Anaesthesierung des Rachenrings mit Pantokain oder ähnlichem. Ferner wird auch der Dauerreiz der Sonde in Mund und Rachen und das wiederholte Absaugen von Magensaftsmengen die Motilität und nicht zuletzt die Sekretion beeinflussen, da durch die Entnahme der Proben dem Magen H.- und Cl.- Ionen entzogen werden, die sonst wieder resorbiert würden. Worauf schon K a t s c h hinweist, liegt die ernsteste Unvollkommenheit des Verfahrens darin, daß die sekretorische Leistung des Magens - und damit die pro Zeiteinheit sezernierten H.-Ionen - nie vollständig erfaßt werden und deshalb ein falsches Bild, zum Beispiel über scheinbar vorhandene Super- oder Normacidität entstehen kann. Vom Zeitpunkt des Probetrunkes an werden in bestimmten Zeitabständen jeweils

10 ml abgezogen und darin die Konzentration der Salzsäure bestimmt. Diese Menge kann von einem Magensaftsee von 50 oder nur 20 ml stammen. So wird man keine verlässliche Beziehung zwischen Aciditätskurve und Sekretionsleistung erhalten. Man setzt zwar dem Probetrunk Methylenblau zu, um aus dem Farbton der Verdünnung grob auf die jeweilige Magensaftmenge zu schließen, doch spielen hier auch anaerobe Bakterien, die eine Reduktion des Methylenblaus zu farbloser Leukobase bewirken, oder vorzeitiges Abfließen des Probetrunks mit eine Rolle.

Ferner kann gesteigerter Rückfluß aus dem Duodenum (zum Beispiel bei tiefer Duodenalstenose) eine Subacidität des Mageninhaltes hervorrufen.

Um die Sekretion quantitativ zu erfassen, benutzen S t a r y und M a h l e r konzentrierte Glukose als Reizmittel. In gleicher Menge, wie Untersuchungsproben entnommen werden, wird jeweils ein Quantum Glukoselösung von bekannter Konzentration nachgespritzt. Mit polarimetrischer Bestimmung versuchten sie, die in der Zeiteinheit gelieferte Sekretmenge zu bestimmen.

L e w i n versucht dieses Problem zu lösen, indem er 450 ml einer Coffein-Phenolrot-Lösung in den Magen eingeführt. In Zeitabständen von 15 Minuten wird der gesamte Mageninhalt abgezogen, gemischt und unter Zurücklassung einer Probe in den Magen zurückgeführt. Die großen Fehlerquellen, vor allem der Sekretionsbeeinflussung dieser letztgenannten Verfahren hat besonders

D r i e s t aufgezeigt und nachgewiesen.

Die einzige Methode, die es erlaubt, die Menge der in der Zeiteinheit im Magen produzierten Wasserstoff-Ionen mit einiger Genauigkeit zu bestimmen, ist die intragastrale Titration von K i m b e l und K i n z l m e i e r, bei der mit einer Antimon-KCl-Elektrodensohle äußerst geringer Abmessung im Magensaftsee elektrometrisch titriert wird. Man erfaßt dabei, wenn man durch geeignete Lagerung des Patienten (H e n n i n g'sche L i n k s s e i t e n l a g e) den Abfluß von Magensaft in das Duodenum verhindert, alle in der Untersuchungszeit produzierten sauren Valenzen. Wegen ihrer Umständlichkeit läßt sie sich jedoch nicht routinemäßig durchführen.

Aus oben angeführten Gründen bemüht man sich schon seit langer Zeit um eine schlauchlose Bestimmung der Magenacidität. Die ersten Versuche waren noch sehr unzuverlässig. So beschreibt F r i e d r i c h ein Verfahren nach S t e r n b e r g mit dem "Gastrognot". Dabei wird eine Gelatine kapsel mit einem "Metallzylinder", in dem sich ein mit Congorot getränktes Papier befindet, an einer Schnur befestigt und mit Probetrunk verschluckt. Eine halbe Stunde nachher wird der "Metallzylinder" wieder heraufgezogen. Am Farbumschlag des Congorotes erkennt man dann die Säureverhältnisse.

F u l d läßt den Patienten nach dem Probetrunk Natriumcarbonat schlucken und stellt die Anwesenheit von Salzsäure durch die Kohlensäurebildung fest, die er aus "Rasselgeräuschen durch Bläschenbildung oder Perkussion

der vergrößerten Magenblase" erkennen will.

Bei der "Sahli'schen Desmoidreaktion" (S a h l i) wird eine methylenblauhaltige Pille in eine Gummimembran gehüllt, mit einem Catgutfaden verschnürt und mit einem Probetrunk geschluckt. Der Catgutfaden ist Bindegewebe und wird nur durch "Pepsin-Salzsäure" aufgelöst. In diesem Fall kann der Farbstoff im Urin nachgewiesen werden.

B e n n e t und D o d d s haben den Vorschlag gemacht, die Magensekretionsleistung aus der Kohlensäurespannungskurve der Ausatemungsluft zu bestimmen. Sie gingen davon aus, daß, wenn das Kochsalz im Blut Cl-Ionen abgegeben hat, die Natriumionen dann mit der Kohlensäure des Blutes sich zu Natriumbicarbonat vereinigen. Hierdurch würde die Alkalireserve des Blutes erhöht. Dieses wird jedoch dadurch verhindert, daß aus der Lunge weniger freie Kohlensäure abgeatmet wird, damit das Verhältnis Kohlensäureanhydrid (CO_2) : Natriumbicarbonat (NaHCO_3) konstant bleibt. Wenn man nun die Kohlensäurespannungskurve längere Zeit verfolgt, kann man daran die Zeiten der Magensekretion erkennen und vielleicht eine Beziehung zur Sekretionsleistung des Magens ohne Schlauchanwendung ermitteln.

In den letzten Jahren hat man dieses Problem erneut aufgegriffen. Man versuchte es

a) mit Ionentauschern

b) mit schwer löslichen Salzen, deren Hydrochlorid leicht löslich, resorbierbar und in den Ausscheidungen nachzu-

weisen ist.

a) Ionentauscher

Die Ionentauscher haben in den vergangenen Jahren vor allem in der chemischen Industrie sehr viel an Bedeutung gewonnen. Die Austauscher sind meist Kunstharze und dann gewöhnlich Kondensationsprodukte ein- oder mehrwertiger Phenole, die eine austauschaktive Gruppe (wie SO_3H , COOH) besitzen. Diese kann in einer Ionenlösung mit anderen Kationen ausgetauscht werden. Die Austauschgeschwindigkeit erfolgt nach dem Diffusionsgesetz, wobei die Halbwertszeit des Austauschers meist eine Minute beträgt.

Die ersten Versuche auf diesem Gebiet führte S e g a l aus. Er mußte dazu einen Ionentauscher finden, der ungiftig und unverdaulich war und keine Nebenwirkungen auf den Organismus hatte. Als Indikatorkation benutzte er Chinin, weil dieses wegen seiner Fluoreszenz leicht im Urin nachweisbar ist. Es ist ferner in den verwendeten Mengen ungiftig und als Hydrochlorid, das aus der Reaktion mit der Magensäure entsteht, leicht resorbierbar.

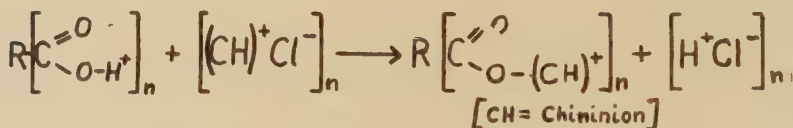
Ein Ionentauscher hat die allgemeine Formel:

$$\text{R} \left(\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{C} \\ | \\ \text{O}-\text{H}^+ \end{array} \right)_n$$

S e g a l stellte sich den "Chininionentauscher" durch Schütteln eines Kunstharzionentauschers z.B. vom Typ "Amberlite" IRC - 50 (Röhm und Haas, Philadelphia) mit einer Chininhydrochloridlösung her. Er fand, daß 1 g Kunstharzionentauscher die Chininionen einer Lösung von

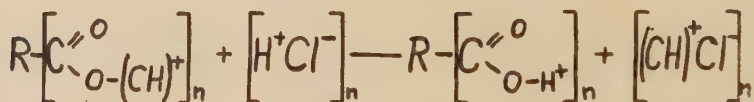
20 mg Chininhydrochlorid aufnahm. (Die Aufnahmekapazität war bei den einzelnen Austauschern ein wenig verschieden.)

Allgemeine Formel des Vorganges (nach S e g a l).



Um die Wirksamkeit der H⁺-Ionen einer verdünnten Salzsäure auf den Austausch hin zu untersuchen, gab er verschiedene Säurekonzentrationen mit dem Austauscher zusammen und mischte beide 30 Minuten mit durchperlender Luft. Die freigewordene Chininmenge wies er durch Fluoreszenz im U.V. Licht nach. Es zeigte sich, daß der Austausch von der H⁺-Ionenkonzentration abhängt und nur bei einem p_H unter 3 eintritt.

Allgemeine Formel des Austauschvorganges (nach S e g a l).



Versuche mit NaCl, KCl und CaCl₂ ergaben nur einen ganz geringen Austausch der Chininionen.

Es wurden verschiedene Arten von Kunsthharzionentauschern verwendet und auch die den Patienten gegebenen Mengen variiert. Das Chinin wurde aus dem Urin nach dem Verfahren von K e l s e y und G e i l l i n g (nähere Einzelheiten sind in der Methodik beschrieben) extrahiert.

Außer Chinin als austauschaktive Substanz wurden

auch Methylenblau, Fluorescein und andere Farbstoffe versucht.

b) Schwer lösliche Salze mit leicht löslichen Chlorverbindungen.

Hier lassen sich zwei Gruppen unterscheiden:

1. Salze mit einem Kation wie Chinin usw., welches durch Farbe oder Fluoreszenz in den Ausscheidungen nachgewiesen werden kann.
2. Salze mit einem radioaktiven Kation oder Anion, wie z.B. dem künstlich radioaktiven Ca-Isotop Ca^{45} .

Diese Salze sollen, wie zuvor erwähnt, mit Salzsäure lösliche, resorbierbare Verbindungen ergeben.

Die schlauchlose Magensaftbestimmung mit Hilfe von radioaktiven Salzen versuchte M a u r e r c s. Er verwendete hauptsächlich $\text{Ca}^{45}\text{CO}_3$, welches mit Salzsäure das lösliche und resorbierbare $\text{Ca}^{45}\text{Cl}_2$ ergibt. Letzteres wird durch seine Radioaktivität im Blut oder Urin nachgewiesen. Dabei wird das Calcium als Oxalat gefällt und die Menge des Ca^{45} mit einem Geiger-Müller-Fensterzählrohr bestimmt.

Neben Untersuchungen mit Ca^{45} wurden auch Untersuchungen mit Magnesiumpyrophosphat (P^{32}) angestellt.

Im allgemeinen wurde eine Übereinstimmung mit den parallel laufenden Sondenbestimmungen erzielt.

Als Beispiel für ein Salz mit einem Kation, welches durch Fluoreszenz nachgewiesen wird, ist von S e g a l (1953) ein Versuch mit Chinincarbonat beschrieben. Chinincarbonat von der Formel $\text{CO}_3 (\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{O}_2\text{N}_2)_2$ ist eine weiße amorphe Substanz mit dem Molekulargewicht 674,39 und enthält 96,14% Chinin. Ferner besitzt es die weiter oben schon geforderten Eigenschaften. Um den Grad der Umsetzung mit den verschiedenen Salzsäurekonzentrationen zu bestimmen, stellte S e g a l ähnliche, wie vorher schon erwähnte Versuche an. (Siehe Diskussion) Bei in vivo angestellten Versuchen wurde an Patienten, bei denen vorher mit einer anderen Methode die Magenacidität bestimmt worden war, Mengen von 120, 320 und 640 mg Chinincarbonat mit einem Probetrunk gegeben.

F r a g e s t e l l u n g.

In der vorliegenden Arbeit soll die Brauchbarkeit der S e g a l'schen Aciditätsbestimmung mit Chinincarbonat für klinische Zwecke geprüft und festgestellt werden, ob sich mit ihr auch quantitative Aussagen über die H⁺-Ionenproduktion im Magen machen lassen.

M e t h o d i k.

1. Prüfung der Resorbierbarkeit von Chininhydrochlorid.

Hundert Versuchspersonen (Gesunde und Patienten mit verschiedenen internen Erkrankungen, mit Ausnahme von Dünndarmresezierten) wurde 100 mg Chininhydrochlorid (MBK - Compretten) verabreicht. Die Ausscheidung der Substanz wurde in der 12-Stunden-Harnmenge, in 15 Fällen auch getrennt in der 2, 12 und 24-Stunden-Portion bestimmt (vgl. Ergebnisse Tab.5 und 6).

2. Prüfung der Resorption von Chinincarbonat in Abhängigkeit von der Magenacidität.

Hierzu bekamen 50 Patienten der Klinik Chinincarbonat^{x)} in einer Menge von 200 mg. Bei den Patienten war ein oder zwei Tage vorher die Magenacidität mit fraktionierter Ausheberung nach Probetrunk bestimmt worden. Um ähnliche Bedingungen zu schaffen, wie sie bei der genannten

^{x)} Das Chinincarbonat wurde mir in großzügiger Weise von der Firma C.F.Boehringer & Söhne, Mannheim zur Verfügung gestellt.

Untersuchung gegeben sind, bekamen die Patienten nüchtern die gleiche Menge Probetrunk. Zugleich mit dem Probetrunk wurde das Chinincarbonat verabreicht. Damit der Reaktionsvorgang zwischen Salzsäure und Chinin ungestört ablaufen konnte, blieben die Patienten anschließend noch 2 Stunden nüchtern. Der bis zu 12 Stunden nach der Chinincarbonatgabe gesammelte Harn wurde zunächst vereinigt und bei 20 Patienten in weiteren Einzelportionen der 1., 2. und 3. Stunde untersucht (Abb. 2 - 7) .

3. Bestimmung der im Dünndarm resorbierten Chinincarbonatmenge.

Da auch bei anaciden Patienten eine Chininausscheidung festzustellen war, wurde außerdem die Chinincarbonatmenge bestimmt, die durch den Dünndarm ausgeschieden wird. Dazu wurden je 200 mg Chinincarbonat in 10 ml physiologischer Kochsalzlösung aufgeschwemmt, über eine Duodenalsonde in das Duodenum gespritzt und anschließend mit 10 ml physiologischer Kochsalzlösung nachgespült. Damit die Sonde richtig lag, wurde vorher eine Röntgenkontrolle vorgenommen. Der Urin wurde (ähnlich wie oben erwähnt) fraktioniert gesammelt und bestimmt (Tab. 7).

Die Chininbestimmung.

Da die Chininbestimmung im Harn bisher vorwiegend pharmazeutisches und forensisches Interesse beanspruchte, war es notwendig, eine auch für den klinischen Routinegebrauch verwendbare Methode auszuwählen. Die ersten Versuche des Chininnachweises in den menschlichen Ausscheidungen gehen bis in das Jahr 1836 zurück. Damals erschien in "Buchner's Repetitorium für Pharmazie" schon eine Untersuchungsmethode von L a n d e r e r, der den Harn eines mit "großen Gaben von Chininsulfat" behandelten Patienten mit "Galläpfeltinktur" ausfällte und den Niederschlag in kochendem Alkohol löste. Diese Lösung war "von bitterem Geschmack und gab sich als gerbsaures Chinin zu erkennen". Er scheint damit besonderes Interesse wachgerufen zu haben, denn bald folgten zahlreiche weitere Berichte über den Chininnachweis. So bestätigte V a l l e e in obigem Werk Landerers Angaben. P r o r r y kam, dadurch angeregt, auf den Gedanken, quantitative Bestimmungen anzustellen und noch 1836 soll eine Arbeit darüber veröffentlicht worden sein. Namen wie Q u e v e n n e, B r i q u e t, B r i g o u l t und P e r s o n n e weisen darauf hin, daß neben den deutschen vor allem auch die französischen Wissenschaftler sehr daran beteiligt waren. Die Meinungen, die dabei vertreten wurden, muten uns zum Teil ganz sonderlich an.

D i e t l glaubte, Chinin werde nur bei leerem Magen resorbiert und es erscheine nur in diesem Falle im

Harn. Mit einer "maassanalytischen Methode" wies T h a u in einer Inauguraldissertation 1868 nach, daß Chinin vom Organismus fast vollkommen wieder ausgeschieden und somit vom Stoffwechsel nicht betroffen werde. Der Rest könne nur durch die "Complicirtheit" der Verhältnisse nicht nachgewiesen werden.

Auch die Methoden ändern sich von Fall zu Fall. H e r a p a t h benützte als Erster Aether zum Ausschütteln des Harns. Den Aether dampfte er ab und behandelte den Rückstand mit "Essigsäure, Spiritus, verdünnter Schwefelsäure und alkoholischer Jodlösung". Die entstandene braune Farbe glaubte er auf "Jodchininbildung" zurückführen zu können. Von anderen wurden Fällungsmittel angewandt, wie Jod-Jodkalium, Phosphormolybdänsäure, Phosphorwolframsäure, Kaliumquecksilberjodid usw.

K e r n e r versuchte zum ersten Mal die Chininausscheidung durch "approximative Schätzung der Harnportionen mittels eines Fluoreskops" (1869). M e r k e l, der selbst viele der bisherigen Extraktionsmethoden versuchte, lobte als seine "beste Methode, den Rückstand des Alkohols, mit dem der eingedampfte Harn extrahiert wurde, in alkalisches Wasser zu verteilen, mit Aether auszuschütteln und durch dessen Verdampfung Chinin als Substanz zu gewinnen."

S c h m i t z verwendete zur Untersuchung des Harns zunächst die Fällung mit Pikrinsäure (nach K l e i n e), später wandte er sich der oben bei M e r k e l beschriebenen Methode des Aetherausschüttelns zu, um je-

doch wieder zur alten Methode zurückzukehren. Er versuchte auch die Extraktionsausbeute seiner Methodik zu bestimmen, indem er normalem Harn bekannte Mengen Chininhydrochlorid hinzufügte und dann analysierte. Er erhielt jedoch nicht nur "100% sondern bis zu 120% wieder zurück". Der Grund war, wie er selber fand, daß sich im Chloroform- oder Aetherauszug, der eingedampft und gewogen wurde, "auch noch andere Harnteile befanden". Er benutzte deshalb eine Titrationsmethode (nach G o r d i n), wobei er den Rückstand des Chloroformauszuges in einer bestimmten Schwefelsäuremenge (G o r d i n benutzte HCl) löste und mit Jod-Jodkalium das Chininsalz ausfällte. Diejenige Menge Säure, die sich nicht mit dem Chinin verbunden hatte, wurde durch Titration mit Natronlauge unter Phenolphthaleinzusatz bestimmt. Zuvor hatte er die Säurebindungszahl des Chinins ermittelt. (0,1 g Chinin verbrauchte 11,3 ml n/20 H₂SO₄) N i s h i hält die Schmitz'sche Titrationsmethode für zu unsicher und schlägt das Verfahren von G i e m s a und S c h a u - m a n als das Zuverlässigste und Bequemste vor, bei dem jedoch die Befreiung des Chinins von Verunreinigungen das Hauptproblem darstellte. Denn auch sie erhielten bei Zugabe von Chinin zu normalem Harn nicht nur die Eingabe, sondern meist noch scheinbar höhere Mengen zurück. Das Vorgehen war ähnlich der Methode von M e r - k e l. Der Chininharn wurde mit Natronlauge alkalisch gemacht und dreimal hintereinander mit Aether ausgeschüttelt. Zur Beseitigung der Emulsionsbildung des Urins,

die beim Schütteln der beiden Phasen entstand, verwandte er Alkohol, im Gegensatz zu S c h m i d t, der zwar ähnlich extrahiert, die Emulsionsbildung aber durch Erhitzen verhindern will.

N i s h i wie auch S c h m i d t versuchten, die zuvor genannte Verunreinigung zu beseitigen, indem sie das erhaltene Chinin in Chinincitrat verwandeln, es wiegen und nach der Formel $C_{20}H_{24}N_2O_2C_6H_8O_7$ das Chinin berechnen. N i s h i empfiehlt auch eine starke Alkalisierung des Harns vor der Behandlung mit Aether, da sonst eine "gelblichbraune, farbstoffartige Substanz in den Aether übergeht und auch die Emulsion viel stärker ausfällt".

S c h m i d t erwähnt als Bestimmung und Nachweis des Chinins die Talleiochinreaktion, zur quantitativen Bestimmung die Extraktion mit Aether und eine maßanalytische Bestimmung nach K a t z. Letztere ist sehr kompliziert und beruht auf der Tatsache, "daß sich in Chininsalzen die Säure in alkoholischer Lösung mit alkoholischer Lauge und Poirriers Blau als Indikator so titrieren läßt, als wenn es eine freie Säure wäre".

D e n n i g e s extrahiert ebenfalls mit Aether, wobei er den Urin mit Ammoniak alkalisch macht und einen Schwefelsäureauszug aus dem Aether herstellt. Er beobachtet dann die Fluoreszenz bei Magnesiumlicht (brennender Magnesiumdraht).

Bei H o p p e - S e y l e r / T i e r f e l d e r findet man folgende Methoden:

Von Thoms und Jonescu, die als Fällungsmittel Kaliumwismuthjodid oder nach Giemsa und Halberkan, die Kaliumquecksilber zur Fällung verwendeten. Ferner den Nachweis des Chinins durch die Herapathithreaktion, die Erythrochinreaktion und die Thalleiochinreaktion. Diesen geht eine Extraktion mit Aether voraus. Die aus dem-eingedampften Aether gewonnene Chininsubstanz wird dann mit verschiedenen Chemikalien behandelt, bis eine Rot- oder Grünfärbung als Chininnachweis auftritt.

Schließlich sei noch die Methode von Kelsey und Geiling erwähnt, die mit Aether extrahierten und wie schon Denniges einen Schwefelsäureauszug machten. Die bei UV-Bestrahlung auftretende Intensität der Fluoreszenz bestimmten sie mit einem Photofluorometer. Auch ich verwendete nach vielen anderen Versuchen die Aether-Schwefelsäure-Methode und modifizierte sie im Laufe der Zeit nach eigenen Erfahrungen.

Da für die klinische Praxis der Aetherextraktionsvorgang zu teuer und umständlich erschien, wurde ferner versucht, das Chininhydrochlorid an Kohle zu adsorbieren und mit Schwefelsäure zu eluieren. Das Eluat sollte dabei verdünnt oder unverdünnt sofort gemessen werden können.

Methodik der Chininextraktion aus dem Harn.

A. Nach dem modifizierten Kelsey-Geiling-Verfahren.

I. Reagentien:

- 1) Äther p.a.
- 2) n-Natronlauge
- 3) Alkohol abs.
- 4) n-Kalilauge
- 5) n/4 Schwefelsäure

II. Vorgehen:

Die in braunen Flaschen gesammelte Urinmenge wird gemessen, gut durchgeschüttelt, damit der Bodensatz sich gleichmäßig auf die Flüssigkeit verteilt und 50 ml davon in einen Schütteltrichter gegeben. Der Urin wird dann mit Natronlauge alkalisch gemacht, damit das darin gelöste Chinin ausfällt. Der p_H -Wert soll, wie verschiedene Versuche gezeigt haben und auch von Segal als günstig gefunden wurde, über 11 liegen. Wir benützen dazu 12-13 ml einer n-Natronlauge und erreichen damit ein p_H von 12-12,5. Man gibt nun 50 ml Äther p.a. zu und schüttelt die beiden Phasen 10-15 Minuten gut durch. Nach dem Absetzen und Ablassen der unteren Phase gibt man im Bedarfsfalle solange tropfenweise Alkohol abs. dazu, bis die durch die Emulgierung von Harnbestandteilen entstandene Gelbildung verschwunden ist und trennt

dann die beiden Phasen vollkommen. Der sich oben befindende Ätherauszug wird in ein verschließbares Gefäß gebracht, der Urin wieder in den Trichter zurückgefüllt und nach Zugabe von 30 ml frischen Äthers nochmals 5 Minuten lang geschüttelt. Die Alkoholzugabe und die Phasentrennung erfolgt wie beim ersten Male. Der beschriebene Vorgang wird noch ein drittes Mal wiederholt. Hierauf wird die gesamte Äthermenge vereinigt und im Schütteltrichter mit alkoholischer Kalilauge (5 ml n-Kalilauge, 5 ml Alkohol und 20 ml Aqua dest.) gewaschen. Anschließend wird das Chinin mit $n/4$ Schwefelsäure aus dem Äther extrahiert. Die dritte Extraktion ergibt nur noch Spuren von Chinin. Die abgelassene Schwefelsäure gibt man in ein 100 ml-Meßkölbchen und füllt mit $n/4$ Schwefelsäure bis zur Marke auf. Man erhält beim Ablassen der Schwefelsäure meist nicht genau 40 ml, sondern einige ml mehr, da sich im Äther immer noch durch Phasenverschiebung Wasserteilchen befinden und der Äther außerdem bis zu 4% Wasser löst. Diese Wasserreste werden dem Äther durch die Schwefelsäure entzogen.

Zur Bestimmung der Extraktionsausbeute wurden auch in vitro Versuche angestellt, indem zu 50 ml normalem Harn 0,5 mg Chininhydrochlorid gegeben und dieses dann nach der vorhin beschriebenen Methode extrahiert wurde. Dasselbe wurde an Stelle von Harn auch mit Wasser durchgeführt (Tab.1). Bei der Durchführung der Methode sind Fehler insofern möglich, als der Harn nicht ganz aus den Gefäßen abfließt oder verdampft, wobei Chinin an den

Wänden verloren geht oder die Entmischung der beiden Phasen im Scheidetrichter unvollkommen ist.

Durch Versuche hat sich ergeben, daß bei bakterieller Zersetzung des Harns (längeres Stehenlassen bei Zimmertemperatur oder im Brutschrank) der Chiningehalt sich nicht ändert. Es wurden Bestimmungen am gleichen Urin zu verschiedenen Zeitpunkten nach der Ausscheidung durchgeführt. (2 und 12 Stunden, 2, 4, 6 und 10 Tage nach der Urinausscheidung)

Nebenbei sei noch erwähnt, daß man anstelle von Äther auch Aethylacetat verwenden kann. Versuche damit haben gezeigt, daß die Ausbeute sich in den selben Grenzen bewegt. Nur tritt hier eine stärkere Emulgierung beim Schütteln auf. Der Vorteil jedoch liegt in dem höheren Siedepunkt des letzteren.

B. Durch Adsorption an Aktivkohle und nachfolgender Elution mit Schwefelsäure.

I. Reagentien:

- 1) Aktivkohle
- 2) Schwefelsäure

II. Vorgehen:

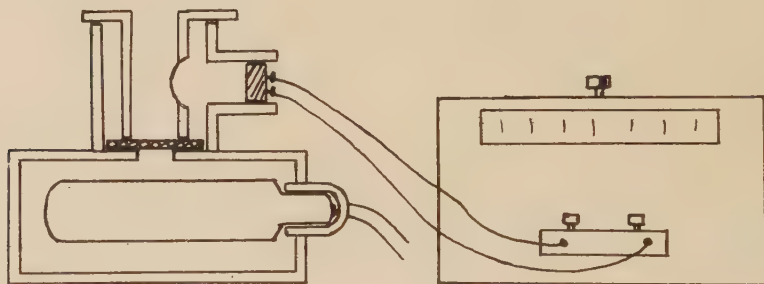
50 ml einer Chininhydrochloridlösung werden in eine Nutsche gegeben, in der sich 5 g Aktivkohle befinden und abgenutscht. Das Abnutschen wird mit einer Wasserstrahlpumpe beschleunigt und der Vorgang dreimal wiederholt. Darnach ist das Chinin in den meisten Fällen bereits voll-

kommen an die Kohle adsorbiert. Dieses wird nachgeprüft, indem man das Filtrat mit Schwefelsäure ansäuert und unter einer Analysenlampe auf eventuelle Chininfluoreszenz untersucht. Nun werden 50 ml Schwefelsäure mehrmals hintereinander durchgenutscht (bis zu 20 Mal), um damit das Chinin zu eluieren. Das H_2SO_4 -Filtrat wird dann in ein 100 ml Meßkölbchen gegeben und die bis zur Marke fehlende Menge mit Schwefelsäure aufgefüllt. Um die Extraktionsbeute dieser Methode zu erfassen, wurden Versuche mit Harn und Wasser durchgeführt. In den einzelnen Fällen wurden 0,5 mg Chininhydrochlorid in 50 ml Wasser oder normalem Harn aufgelöst und nach der vorher beschriebenen Methode extrahiert. Die zur Elution verwendete Schwefelsäure wurde in ihrer Konzentration zwischen 2 und 60% variiert (Tab.2).

M e t h o d i k d e r F l u o r e s z e n z -
m e s s u n g.

Da subjektive Methoden der Chininfluoreszenzbestimmung, z.B. mit dem Fluoreszenzzusatz zum Pulfrich-Photometer, für Reihenuntersuchungen relativ ungenau sind und sehr schnell zur Ermüdung des Untersuchers führen, verwendeten wir das Becherglasfluorometer mit Reagenzglaseinsatz nach Dr. B. Lange (Berlin).

Schematische Skizze (Maßstab: ca. 1 : 5)



Bei dem genannten Fluorometer wurden die langwelligen Ultra-violett-Strahlen (U'-v Bereich A) von einer Mitteldruckquecksilberdampfampe (Osram) erzeugt, und die dabei entstehenden störenden Strahlen des sichtbaren Wellenbereiches mit einem U-v-Filter U.G.1 ausgefiltert. Die zum Messen benützte zylindrische Glasküvette faßte

ungefähr 23 ml. Sie hatte eine plane Bodenfläche, um eine Schwächung und Konzentrierung des eingefallenen Lichtstrahles zu vermeiden. Die Fluoreszenz wurde, (wie in der Skizze ersichtlich) senkrecht zur Richtung des Lichtstrahles über ein Photoelement mit einem Galvanometer gemessen. Zur genauen Messung des Photostromes bedienten wir uns des hochempfindlichen Multiflex-Galvanometers (Fa. Dr. B. Lange, Berlin) vom Typ MGF 3E mit einer Empfindlichkeit von 1×10^{-9} Amp. Die in entsprechender Höhe am Reagenzglaseinsatz angebrachte kreisförmige Öffnung, die nur allein den Austritt von Lichtstrahlen in Richtung des Photoelements gestattete, verhinderte eine Störung der Messung durch U - v - Strahlung oder Tageslicht. Die Lichtintensität der Lampe wurde mit einem vorgeschalteten Spannungsgleichhalter möglichst konstant gehalten.

Der Meßvorgang war folgender:

Damit die Lampe ihr Helligkeitsmaximum erreichte, ließen wir sie 5 - 10 Minuten einbrennen. Dann wurde der Empfindlichkeitsbereich des Galvanometers mit Hilfe eines ihm vorgeschalteten Potentiometers eingestellt. Als Nullpunkt wurde die Stelle des Lichtzeigers angenommen, die er ohne eingeführte Küvette einnahm. (Bei Messungen mit Aqua des. schlug er ins Negative aus)

Die obere Begrenzung des Bereiches wurde mit einem Standard (2,5 mg/% Chininhydrochlorid in n/4 Schwefelsäure) durch Betätigung des Potentiometers so eingestellt, daß die 190 Marke der 200 teiligen Skala den Endpunkt dar -

stellte, damit man Schwankungen des Empfindlichkeitsbereiches, hervorgerufen durch die Inkonzanz und Ermüdungserscheinungen des Photoelements, nach jeder Richtung hin feststellen und korrigieren konnte. Der Chininstandard wurde im Laufe der Zeit öfters mit frisch angesetzten Lösungen verglichen. Er zeigte aber 6 Monate lang keine Veränderungen. Der Standard befand sich in einer mit Siegellack verschlossenen Glasröhre. Zur Messung der Proben wurde immer die gleiche Glasküvette verwendet, damit nicht durch verschiedene Glasstärken und verschiedene Glaseigenfluoreszenz die Meßgenauigkeit beeinträchtigt wurde. Ferner wurde immer eine Menge von über 20 ml genommen, um mit der Flüssigkeitsoberfläche möglichst aus dem Bereich des Photoelements zu kommen, damit gebrochene oder reflektierte Lichtstrahlen (von oben oder unten) sich nicht störend auswirken konnten.

An Hand von Verdünnungsreihen wurden Fluoreszenz - Eichkurven und Meßtabellen aufgestellt. Die Verdünnungsreihen bestanden aus verschiedenen konzentrierten Lösungen von Chininhydrochlorid in verdünnter Schwefelsäure .

($n/8$ Schwefelsäure)

Die Abstände in der Verdünnungsreihe betrugen im Bereich zwischen 10 und 400 γ je 10 γ und oberhalb davon je 50 γ . Die Flüssigkeitsmenge in den einzelnen Konzentrationen war dabei jeweils genau 20 ml. Die Eichkurve für den Bereich zwischen 0 und 5 mg % ist in Abb. 8 dargestellt.

Die Fluoreszenzkurve hat bei ungefähr 1,5 mg% ein flaches Maximum und verläuft im Bereich von 50 - 500 $\gamma\%$ nahezu linear. Der Meßbereich ist deshalb in eine genügende Entfernung von Maximum auf einen linearen Abschnitt der Kurve zu verlegen. Als solcher hat sich der oben erwähnte Bereich zwischen 50 und 500 $\gamma\%$ als günstig erwiesen. Dabei ist zu beachten, daß bei höheren Werten jenseits des Maximums Konzentrationen vorgetäuscht werden, die in dem zuvor genannten Bereich zu liegen scheinen. Ein Anhaltspunkt zur Orientierung, auf welcher Seite des Maximums man sich befindet, bietet die Reflexion der U - v - Strahlen am Boden der Meßküvette. Man erhält nämlich im Bereich oberhalb des Maximums beim Vorbeibewegen der Küvette am Photoelement einen Ausschlag des Lichtzeigers. Diese Reflexion ist im Bereich zwischen 50 und 500 $\gamma\%$ nicht vorhanden. Ist also die Konzentration höher als der oben angegebene Bereich, so muß die Lösung mit n/4 Schwefelsäure entsprechend verdünnt werden.

Da man bei den zu messenden Proben aus bereits in der Extraktionsmethode erwähnten Gründen nicht immer genau die gleiche Schwefelsäurekonzentration hat, wurde auch die Abhängigkeit der Fluoreszenz von der Schwefelsäurekonzentration festgestellt. So wurden zu verschiedenen Schwefelsäurekonzentrationen eine Menge von 0,1 mg Chininhydrochlorid gegeben und die Fluoreszenz gemessen.

Um auch die Temperaturabhängigkeit der Fluoreszenz zu bestimmen, wurden Proben bis auf 60° C. erwärmt und dabei laufend die Fluoreszenz gemessen. (Siehe Ergeb -

nisse)

Fehlermöglichkeiten:

Die Meßgenauigkeit kann durch Aetherreste beeinträchtigt werden, die in Form von Bläschen aufsteigen. Es empfiehlt sich, den Aether im Wasserbad abzudampfen. Ferner ist größte Sauberkeit geboten. Sehr darauf ist zu achten, daß die Küvette beim Einführen jedesmal in die gleiche Stellung kommt. Zu diesem Zweck ist eine Markierung auf der Küvette von Vorteil.

E r g e b n i s s e .
=====

Bei der Prüfung der von K e l s e y und G e i l l i n g angegebenen Methode wurde sowohl in Modellversuchen mit wässerigen Chininhydrochloridlösungen als auch in solchen, bei denen Harnen eine bestimmte Menge Chininhydrochlorid zugegeben wurde, durchgeführt. Es ergaben sich folgende Ausbeuten:

0,5 mg Chininhydrochlorid in 50 ml <u>Wasser</u> gelöst.		0,5 mg Chininhydrochlorid in 50 ml <u>Harn</u> gelöst.	
Ausbeute in Prozent			
95	94	96	97
93	96	98	94
97	96	95	96
98	95	96	97
94	94	95	94

Tabelle 1 : Ausbeuten des Kelsey-Geilling-Verfahrens in % der zugegebenen Menge.

Die Ausbeute an Chininhydrochlorid nach Adsorption durch Aktivkohle aus Modellharnen und Chininhydrochloridlösungen und nachfolgender Elution mit Schwefelsäure verschiedener Konzentration ist in Tabelle 2 dargestellt.

Tabelle 2: Ausbeuten durch Elution mit Schwefelsäure.

% Gehalt d. H_2SO_4	0,5 mg Chininhydro- chlorid in 50 ml <u>Harn</u> gelöst		0,5 mg Chininhydro- chlorid in 50 ml <u>Wasser</u> gelöst.	
		Ausbeute in %		
2	40	44	42	48
10	42	48	44	50
20	47	55	45	52
40	50	58	53	62
60	67	61	71	64

Von den genannten Autoren wurde die Abhängigkeit der Fluoreszenzintensität von der Konzentration der zur Extraktion verwendeten Schwefelsäure nicht geprüft, was von mir nachgeholt wurde. Nach Tabelle 3 ergibt sich, daß die Säurekonzentration in weiten Grenzen ohne Einfluß auf die Fluoreszenz bleibt.

Je 0,1 mg Chininhydrochlorid in 20 ml Schwefelsäure gelöst.

Säurekon- zentration	Fluoreszenzin- tensität ausge- dr. in Skalentr. des Galvanome- ters	Säure- konzen- tration	Fluoreszenzin- tensität ausge- dr. in Skalentr. des Galvanometers.
n- H_2SO_4	140	n/2- H_2SO_4	138
n/4 "	141	n/8 "	141
n/16 "	143	n/40 "	139
n/100 "	140	n/200 "	142
n/300 "	140	n/400 "	139

Tabelle 3: Abhängigkeit der Fluoreszenzintensität von der Schwefelsäurekonzentration.

Von verschiedener Seite wird ein erheblicher Einfluß der Lösungstemperatur auf die Fluoreszenzintensität behauptet. Es wurde deshalb eine Chininhydrochloridlösung bekannter Konzentration bei verschiedenen Temperaturen fluorimetrisch gemessen. Die Ergebnisse des Versuches zeigt Tabelle 4:

0,1 mg Chininhydrochlorid in 20 ml $n/4$ H_2SO_4 gelöst:

Temperatur der Lösung in $^{\circ}C$.	Fluoreszenzinten- sität ausgedrückt in Skalenteilen d. Galvanometers.
$5^{\circ} C$.	140
$20^{\circ} C$.	139
$40^{\circ} C$.	141
$60^{\circ} C$.	140

Tabelle 4: Temperaturabhängigkeit der Fluoreszenz einer 0,5 mg %igen Chininhydrochloridlösung.

Bevor eine Untersuchung der Ausscheidung von Chininhydrochlorid nach Umsetzung aus Chinincarbonat durch die Magensäure begonnen wurde, war zu klären, wieviel Chininhydrochlorid nach oraler Gabe von gesunden Versuchspersonen und internistisch Kranken ohne Einschränkung der Dünndarmresorptionsfläche ausgeschieden wird. Die Ergebnisse sind in Tabelle 5 dargestellt. Man sieht, daß die Ausscheidung nach oraler Gabe von 100 mg Chininhydrochlorid sehr konstant zwischen 3,1 und 12,7 mg beträgt.

Tabelle 5 : Chininausscheidung bis 12 Stunden nach der oralen Gabe.

Ges. Urin- menge d.er- sten 12 Std. in ml.	Ges. daraus extrahierte Chininmenge in mg.		Ges. Urin- menge d.er- sten 12 Std in ml.	Ges. daraus extrahierte Chininmenge in mg.
400	5,9		550	6,4
350	5,2		760	7,8
200	3,0		350	4,1
300	7,1		520	4,9
350	5,2		560	6,5
650	7,2		510	6,2
1000	10,2		430	6,9
500	6,4		530	6,8
450	8,5		470	5,4
300	7,0		560	9,3
570	6,9		500	9,1
270	6,3		560	9,2
550	11,2		410	8,6
500	5,7		760	8,3
480	9,2		460	7,6
300	7,3		750	8,4
475	5,2		450	5,1
150	3,1		260	7,5
400	7,1		470	6,9
470	8,9		670	5,9
530	5,8		310	4,8
390	9,9		240	6,4
575	5,9		500	8,8
300	4,8		850	12,7
550	8,7		610	8,3
300	4,1		630	6,0
620	7,0		710	11,6
660	7,9		380	9,5
570	5,8		620	8,9
350	6,7		670	7,4
500	5,8		610	6,1

Zu Tabelle 5

Ges. Urin- menge d.er- sten 12 Std. in ml.	Ges. daraus extrahierte Chininmenge in mg.		Ges. Urin- menge d.er- sten 12 Std. in ml.	Ges. daraus extrahierte Chininmenge in mg.
620	8,2		470	9,7
180	4,1		410	5,8
475	8,1		360	7,9
300	6,3		480	6,7
570	8,5		510	4,9
230	5,1		470	5,2
280	6,1		330	7,8
410	8,3		340	7,9
500	10,2		680	11,5
130	3,1		180	4,5
680,	9,5		350	5,7
390	8,2		410	7,7
300	6,5		500	9,0
720	6,1		310	4,9
460	6,8		430	5,8
530	6,7		550	8,2
480	7,9		750	7,8
680	9,1		320	6,1
470	7,9		620	6,8

Die Streuung beträgt dabei ± 2 mg/%. Den Werten ist eine Harnsammelzeit von 12 Stunden zugrunde gelegt. Bei 15 Personen wurde noch zusätzlich eine Bestimmung des ausgeschiedenen Chinins aus den Harnmengen der ersten beiden Stunden und 12 - 24 Stunden nach der oralen Gabe vorgenommen. Die Werte finden Sie in Tabelle 6. (In Abb. 1 ist die individuelle Chininausscheidung nach 12 Std. in einer Verteilungskurve dargestellt.)

Urinmenge 2 Std. nach d.oral.Gabe in ml.	Daraus extra- hierte Chinin- menge in mg.	Urinmenge 12-24 Std- nach d.ora- len Gabe in ml.	Daraus ex- trahierte Chininmenge in mg.
140	0,560	450	3,2
180	0,170	600	4,6
220	0,500	720	2,8
200	0,900	790	4,1
80	0,450	340	3,1
60	0,630	650	5,9
170	0,830	810	3,1
110	0,200	320	3,0
190	0,710	540	4,2
250	1,100	790	3,5
290	0,820	640	3,7
180	1,400	870	5,1
70	0,700	610	4,6
160	0,960	560	6,1
90	0,510	700	4,1

Tabelle 6: Chininausscheidung nach oraler Gabe von 100 mg Chininhydrochlorid. Die untersuchten Harnportionen stammen von den ersten zwei Stunden, und von zwölf bis vierundzwanzig Std.

Im Diagramm Abb. 9, in dem die ausgeschiedenen 12-Std.-H arnmengen den daraus extrahierten Chininmengen gegenübergestellt sind, läßt sich eine gewisse, wenn auch nicht sehr ausgeprägte Abhängigkeit der ausgeschiedenen Chininmenge von der H arnmenge feststellen.

Die Zusammenhänge zwischen der Ausscheidung von Chininhydrochlorid nach oraler Gabe von 200 mg Chinin-carbonat an Patienten mit verschiedensten Aciditätsverhältnissen illustriert das Diagramm Abb.2. Bei den Patienten wurde am Vortage eine fraktionierte Ausheberung vorgenommen und am nächsten oder übernächsten Tage unter den gleichen Verhältnissen (Coffeinprobetrunk) die Chininausscheidung nach der Carbonatgabe studiert. Bei weiteren 14 Patienten wurde bei der ersten fraktionierten Ausheberung bei Vorliegen anacider Werte zusätzlich noch Histamin injiziert, bei der Untersuchung mit Chinincarbonat wurde jedoch nur der Probetrunk gereicht. (Abb. 3) Das Chinin wurde in der 12-Stunden-Harnmenge bestimmt.

Die Diagramme zeigen, daß wohl eine Beziehung zwischen der Magenacidität und der Chininausscheidung besteht. Jedoch ist die Streubreite für eine sichere Diagnose (ob freie Säure vorhanden ist oder nicht) zu groß. Es wurde deshalb versucht, in den Ausscheidungen der ersten Stunden eine engere Beziehung zu den Säureverhältnissen zu finden. In den Abbildungen 4, 5, 6, 7 sind die Ausscheidungsmengen der ersten drei Stunden und die Kurven der freien Magensäure (die bei der Sondenmethode erhalten wurden) derselben Patienten zum Vergleich gegenüber gestellt.

	1.Std.n.d. Einspritz.	2.Std.n.d. Einspritz.	3.Std.n.d. Einspritz.	3.-12.Std. n.d.Einspr.
Urinmenge in ml.	260	160	100	700
Chininmenge in mg.	0,080	0,800	0,400	2,100
Urinmenge in ml.	80	30	40	220
Chininmenge in mg.	Spuren	0,200	0,320	1,800
Urinmenge in ml.	70	120	180	600
Chininmenge in mg.	Spuren	0,500	0,610	1,900
Urinmenge in ml.	60	110	160	420
Chininmenge in mg.	0,020	0,400	0,540	1,700

Tabelle 7: Chininausscheidung im Harn nach intraduodenaler Gabe von 200 mg Chinincarbonat.

In Abb. 4 finden sich Patienten, die nach der Aciditätskurve nomacid sind.

In Abb. 5 finden sich superacide, in Abb. 6 anacide Patienten.

In allen diesen angeführten Fällen kann man ohne weiteres eine Beziehung zwischen Chininausscheidung und Aciditätskurve feststellen, vor allem, wenn man die Summe aus der zweiten und dritten Stunde näher in Betracht zieht.

(Abb. 10) In Abb. 10 ist die Streuungsbreite der (in den Fällen I - XVI) ausgeschiedenen Chininmenge in den ersten drei Stunden nach der Gabe von 200 mg Chinincarbonat dargestellt. In Abb. 7 sind vier Fälle aufgezeigt, bei denen man aus den Ergebnissen keine Beziehung feststellen kann.

Da auch bei anaciden Patienten nach der Chinincarbonatgabe im Harn größere Mengen von Chinin festzustellen waren, wurde die Ausscheidung des Chinincarbonats speziell über den Dünndarm noch zusätzlich untersucht. Die Ergebnisse sind in Tabelle 7 aufgezeichnet.

Abb. 1 Verteilung der individuellen Chininausscheidung
in 12 Std. nach der oralen Gabe von 100 mg
Chininhydrochlorid.

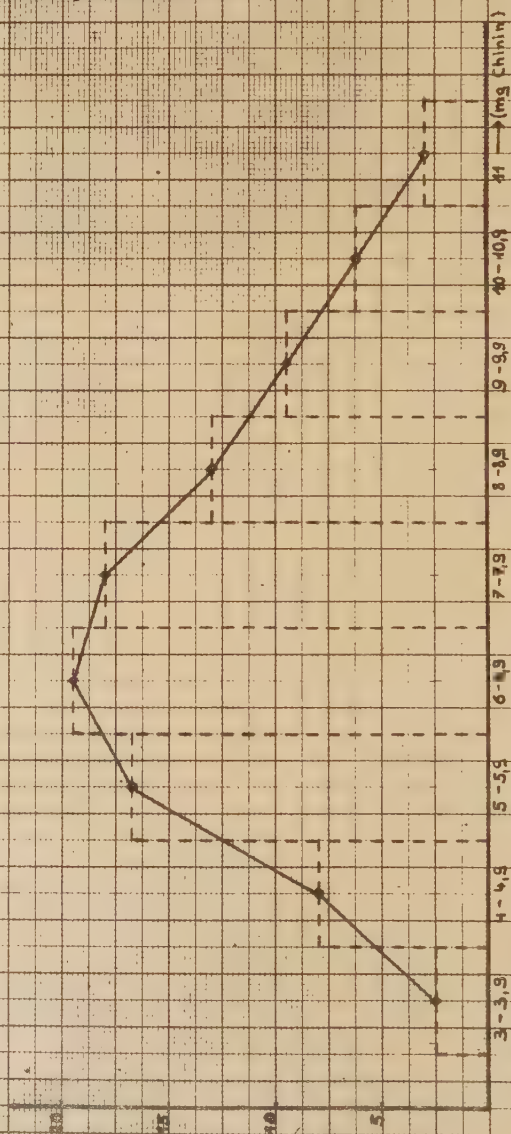


Abb. 2: Beziehung zwischen der ausgeschiedenen Chininmenge 12 Std. nach der Gabe von 200 mg Chinin-carbonat und der im Sondenversuch bestimmten Acidität.

(Ordinatenwert = höchster Wert der jeweiligen Aciditätskurve)

34 Patienten nur Coffeetrunk

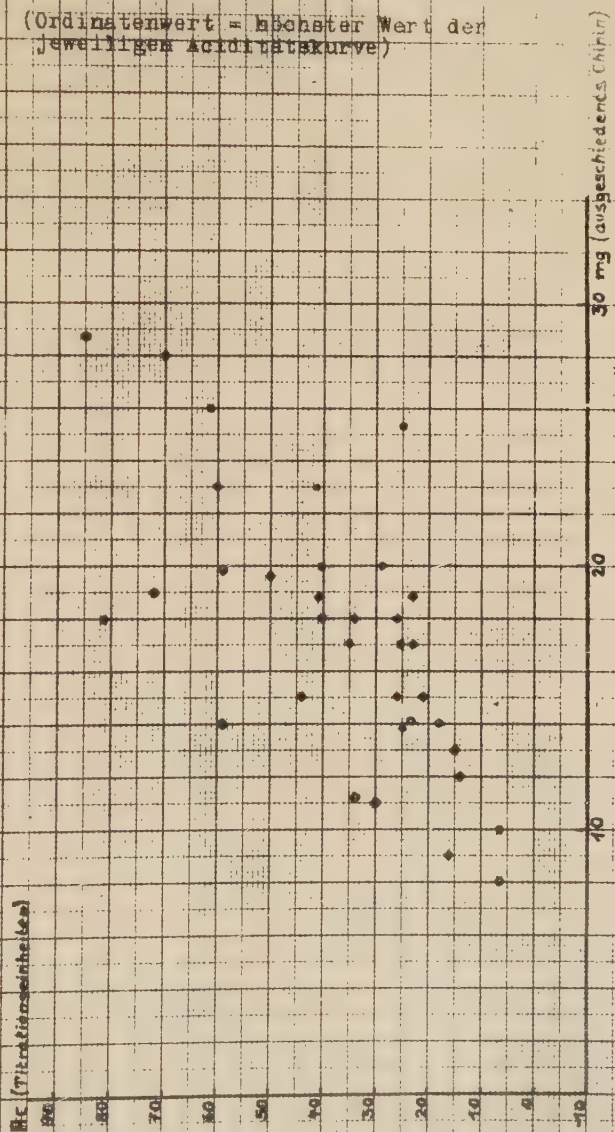


Abb. 3: Beziehung zwischen der ausgeschiedenen Chininmenge 12 Std. nach der Gabe von 200 mg Chinincarbonat und der im Sondenversuch bestimmten Acidität.

(Ordinatenwert = höchster Wert der jeweiligen Aciditätskurve)

NB: Bei der Chinincarbonatgabe erhielten die Patienten kein Histamin injiziert.

16 Patienten

Coffeinprobe + Histamin
(beim Sondenversuch)

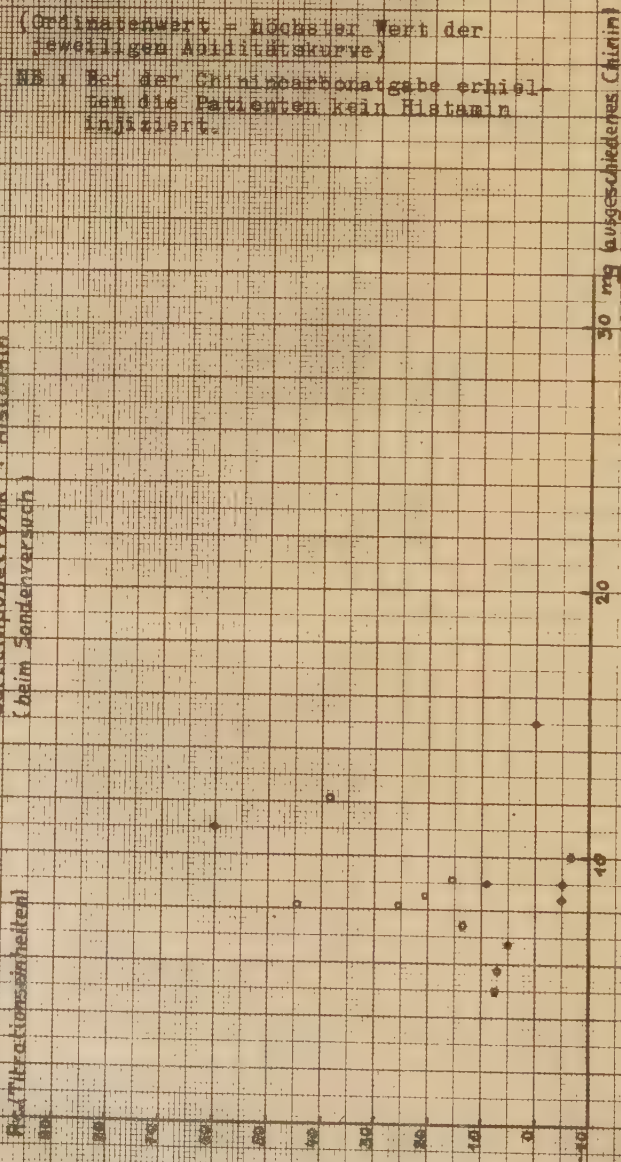


Abb. 4: Gegenüberstellung der Ausscheidungsmengen der ersten, zweiten und dritten Stunde und der Aciditätskurve (freie Magensäure) der normaciden Patienten.

Fall	Chininmenge der 1. Std. in mg	Chininmenge der 2. Std. in mg	Chininmenge der 3. Std. in mg	Gesamte Chininmenge in 12 Std. in mg
I	0,400	2,100	2,200	13,800
II	0,800	2,400	2,800	19,800
III	0,720	2,400	2,600	18,900
IV	0,060	1.500	2,400	19,500
V	0,650	2,800	2,250	20,700
$\bar{c}$	$\pm 0,301$	$\pm 0,483$	$\pm 0,250$	$\pm 2,73$

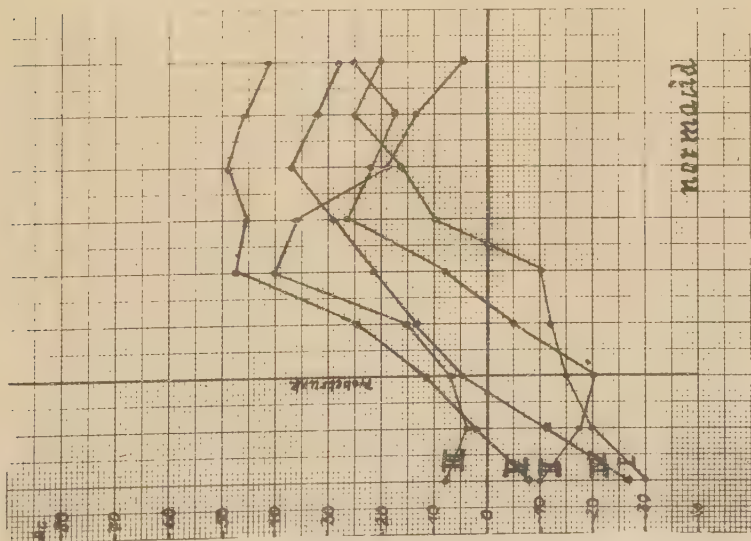


Abb. 5: Gegenüberstellung der Ausscheidungsmengen der ersten, zweiten und dritten Stunde und der Aciditätskurven der superaciden Patienten.

Fall	Chininmenge der 1. Std. in mg	Chininmenge der 2. Std. in mg	Chininmenge der 3. Std. in mg.	Gesamte Chininmenge in 12 Std. in mg.
VI	0,700	2,800	3,500	29.000
VII	0,180	1,800	4.000	24,990
IIIX	1.400	4,600	2,700	28.900
IX	0,500	2,200	3.500	23,300
$\bar{x}$	$\pm 0,516$	$\pm 1,236$	$\pm 0,537$	$\pm 2,83$

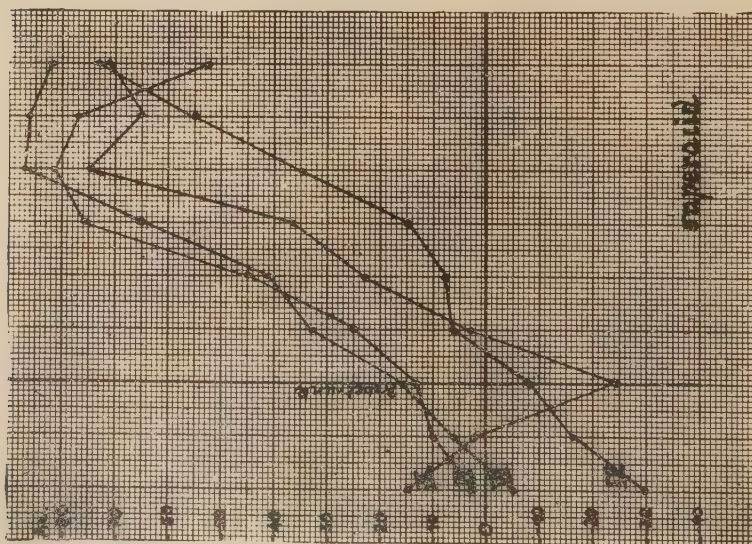


Abb.6: Gegenüberstellung der Ausscheidungsmengen der ersten, zweiten und dritten Std. und der Aciditätskurve der sub- und abaciden Patienten.

Fall	Chininmenge der 1. Std.in mg.	Chininmenge der 2. Std.in mg.	Chininmenge der 3. Std.in mg.	Gesamte Chininmenge in 12 Std.in mg.
X	0,064	1,200	2,000	9,264
XI	Spuren	0,900	1,500	8,500
XII	0,111	1,200	1,400	9,010
XIII	0,100	1,100	1,250	7,650
XIV	0,190	0,900	1,900	14,090
XV	Spuren	1,100	1,200	8,900
XVI	Spuren	0,600	1,150	7,800
6		$\pm 0,221$	$\pm 0,34$	$\pm 2,19$

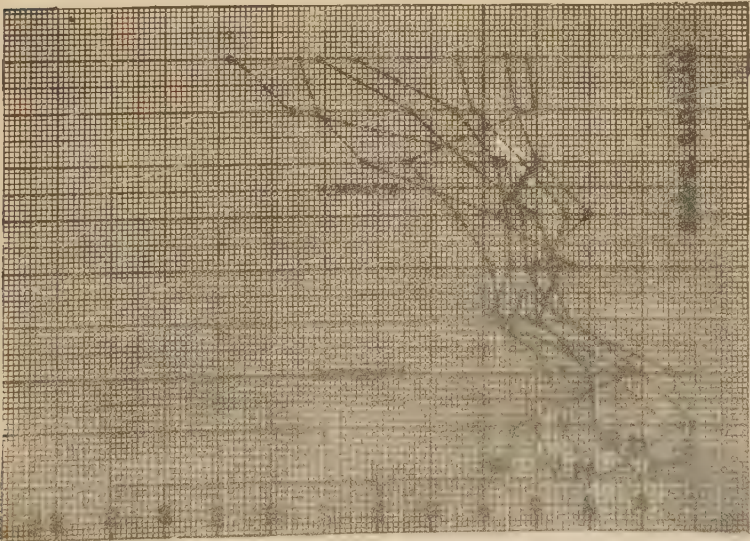


Abb.7: Gegenüberstellung der Ausscheidungsmengen der ersten, zweiten und dritten Stunde und der Aciditätskurve der Patienten, bei denen kein Zusammenhang zwischen Aciditätskurve und Chininausscheidung zu erkennen war.

Fall	Chininmenge der 1. Std. in mg.	Chininmenge der 2. Std. in mg.	Chininmenge der 3. Std. in mg.	Gesamte Chininmenge in 12 Std. in mg.
XVII	0,250	1,300	1,700	10,550
XVIII	0,700	1,800	2,600	12,900
IXX	0,450	0,900	0,600	13,150
XX	0,200	2,100	3,500	26,800

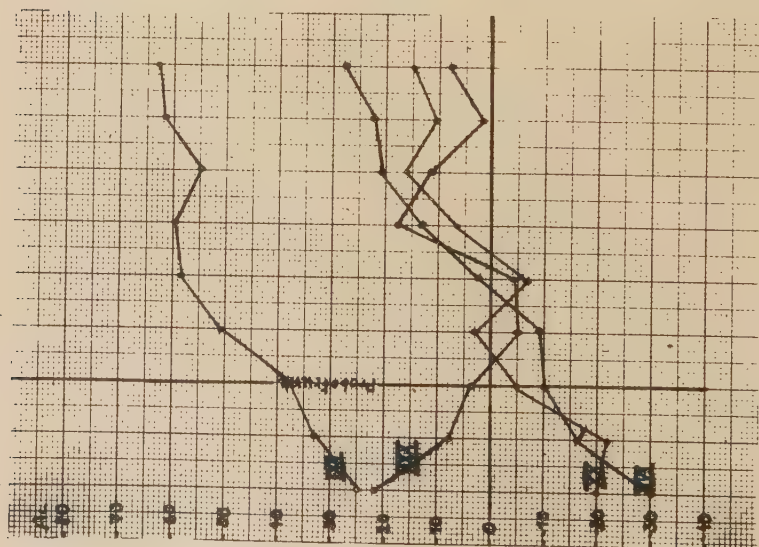


Abb. 8: Zusammenhang der Fließgeschwindigkeit
 von Q mit der Wassertiefe h bei
 konstanter Energie E .

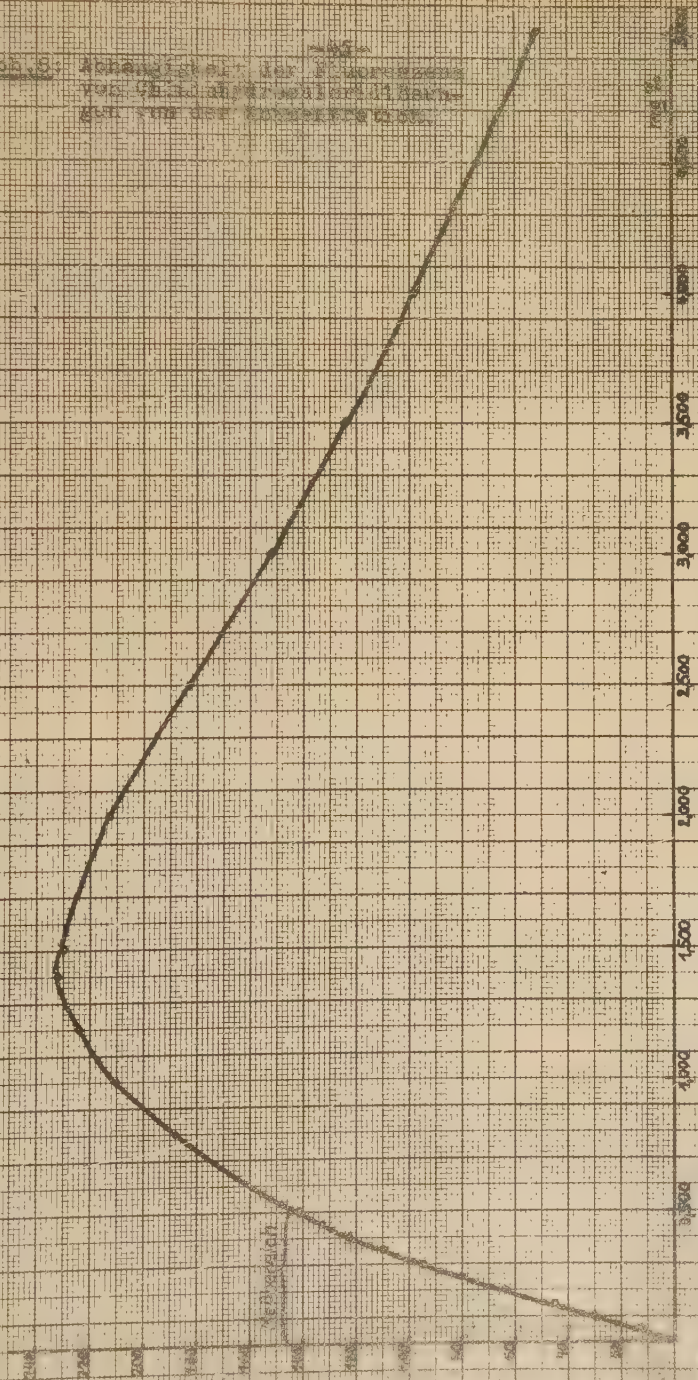
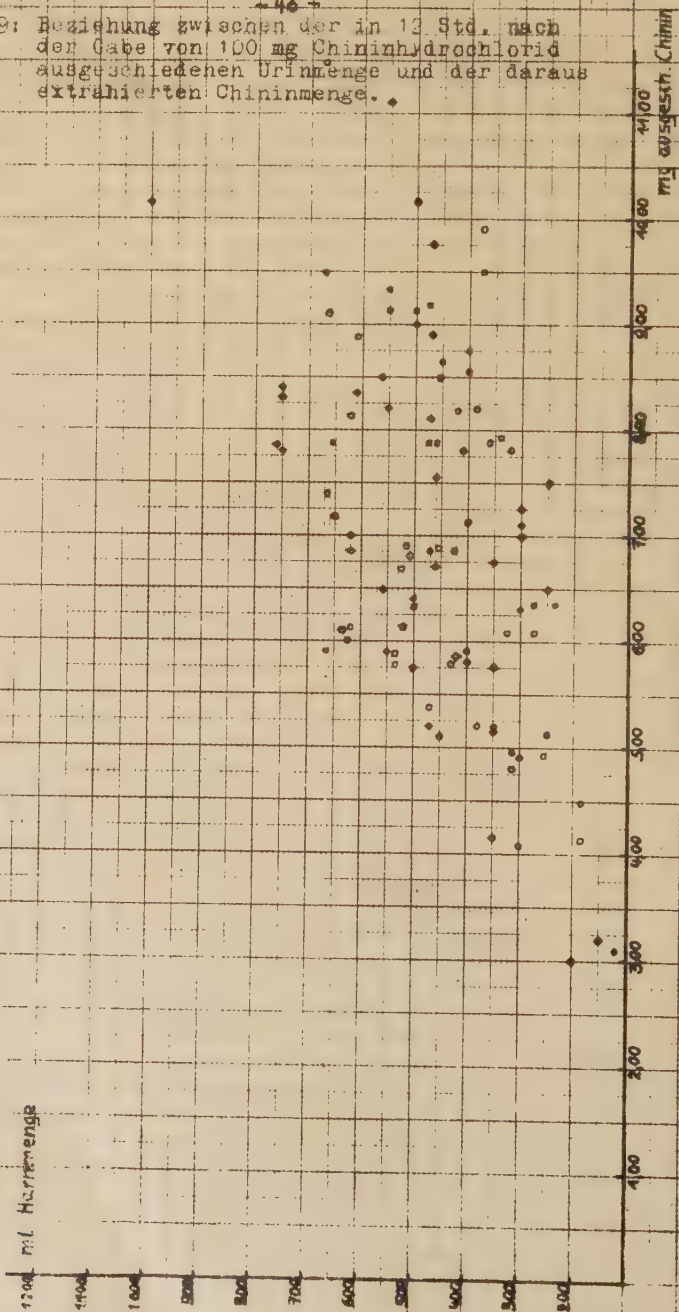


Abb. 9: Beziehung zwischen der in 12 Std. nach der Gabe von 100 mg Chininhydrochlorid ausgeschiedenen Urinmenge und der daraus extrahierten Chininmenge.



Die 10. Klassenarbeit von 1971/72 des ersten Halbjahrs der ersten Klasse der ersten Klasse.

Struktur d. Lern- inhalte	Bewertung	Ergebnis	
		Ergebnis	Ergebnis
1. Lesen	1. Lesen	1. Lesen	1. Lesen
2. Schreiben	2. Schreiben	2. Schreiben	2. Schreiben
3. Rechnen	3. Rechnen	3. Rechnen	3. Rechnen
4. Naturwissenschaften	4. Naturwissenschaften	4. Naturwissenschaften	4. Naturwissenschaften
5. Sozialwissenschaften	5. Sozialwissenschaften	5. Sozialwissenschaften	5. Sozialwissenschaften
6. Kunst	6. Kunst	6. Kunst	6. Kunst
7. Musik	7. Musik	7. Musik	7. Musik
8. Sport	8. Sport	8. Sport	8. Sport
9. Religion	9. Religion	9. Religion	9. Religion
10. Englisch	10. Englisch	10. Englisch	10. Englisch

1. Klasse, 1. Halbjahr, 1971/72

D i s k u s s i o n .

=====

Die großen Vorteile, die die schlauchlose Magensaftbestimmung gegenüber der Sondenmethode hat, waren schon seit jeher bekannt. Man bemühte sich deshalb bereits seit Jahrzehnten um ein Verfahren, das an Genauigkeit der Sondenmethode nahe kam und in der Praxis ohne größere Schwierigkeiten durchzuführen war.

Was die Genauigkeit der Sondenmethode betrifft, so muß man dabei auch ihre mannigfachen Fehlerquellen, wie sie zum Teil bereits in der Einleitung erwähnt wurden, mit in Betracht ziehen. So führt die psychische Belastung bei vielen Patienten zu unphysiologischen Sekretionsleistungen des Magens. Dieser Umstand fällt bei der schlauchlosen Methode weg. Auch bei der Titration des Magensaftes im Labor können falsche Schlüsse über die freie Magensäure gezogen werden. So gibt die Anwesenheit von Eiweiß zu niedrige, die Anwesenheit von Milchsäure zu hohe Werte für die freie Säure; ferner wird bei der Titration Säure freigesetzt, die vordem gebunden vorlag. Weiter ist bei der Sondenmethode eine quantitative Erfassung der Magensekretion nicht möglich.

Was die quantitative Erfassung der freien Säure bei der schlauchlosen Bestimmung mit den hier diskutierten Mitteln, wie Ionenaustauschern oder entsprechenden Salzen anbetrifft, so tritt bis zu einem gewissen Grade eine stöchiometrische Umsetzung mit den in der Untersuchungszeit produzierten H^+ - Ionen ein. Diese Umsetzung ist wie S e g a l zeigt, vom p_H -Wert des Mageninhaltes abhängig. Der p_H -Wert kann jedoch durch Puffersubstanzen, wie Eiweißverbindungen, beeinträchtigt werden, oder es tritt durch große Nebensekretmengen (wie Magenschleim) eine Verdünnung und damit eine p_H -Änderung ein. Ferner kann durch eine Sturzentleerung des Mageninhaltes das Chinincarbonat in den Dünndarm gelangen, bevor eine Umsetzung mit der Magensalzsäure stattfinden konnte.

Um alle produzierten sauren Valenzen in jedem Fall zu erfassen, müßte der Ionenaustauscher oder das Salz in relativ großen Dosen gegeben werden. Bei Chinin als Indikator- kation - wie in diesem Falle - würden die zu diesem Zweck notwendigen hohen Dosen sich auf den Organismus sehr störend auswirken. Nach der von K i m b e l und K i n z l - m e i e r mit Hilfe der intragastralen Titration quantitativ bestimmten Magensekretion, müßte zur vollständigen Erfassung der im Laufe der Untersuchungszeit gebildeten Salzsäure, eine Menge von 6-12 g Chinincarbonat gegeben werden.

In 100 mg Chinincarbonat sind ca. 8,5 mg CO_3^{--} enthalten. Zur Umwandlung von 100 mg Chinincarbonat in Chininhydrochlorid benötigt man ca. 10 mg HCl. Die im Magen produzierte HCl liegt nach K i m b e l ungefähr bei (220 ml n/10 NaOH Lsg.=) 800 mg HCl. Zur Bestimmung dieser HCl-Menge sind 680 mg CO_3 oder 8000 mg Chinincarbonat notwendig.

Es hat sich jedoch gezeigt, daß man bis zu einem gewissen Grade eine quantitative Erfassung, oder zumindest eine engere Beziehung zur freien Magensäure erhalten kann, wenn man die in den ersten Stunden nach der Gabe ausgeschiedenen Chininmengen in Betracht zieht. Hierbei spielt freilich die große Streubreite der individuellen Chininausscheidung mit eine Rolle.

Der Sondenmethode gegenüber hat die schlauchlose Bestimmung den Nachteil, daß man den Magenchemismus nicht so bequem erfassen und in einer fortlaufenden Aciditätskurve aufzeichnen kann. Ferner liefert Erstere zusätzlich diagnostische Hinweise, wie Blutspuren, anormale Milchsäuremengen usw.

Für eine nähere Untersuchung des gestellten Problems war es zunächst notwendig, die Ausscheidungsverhältnisse von Chinin, in diesem Falle speziell des Hydrochlorids, zu bestimmen. Segal beruft sich in diesem Falle auf Gilman und Goodman, die eine Ausscheidung von rund 30% der aufgenommenen Menge in 24 Stunden angeben. Leider sind jedoch bei ihnen keine näheren Quellen angeführt. Die letzte mir zur Verfügung stehende Literatur darüber stammt von Nishi (1911) und Hartmann und Zila (1918) .

Da sich die Bestimmungsmethoden durch die technischen Fortschritte seither verbessert haben, wollte ich an Hand eigener Versuche die Ausscheidung studieren. Bei einer oralen Gabe von 100 mg Chininhydrochlorid liegt die Ausscheidung (wie aus Tabelle 5 und Abb. 1 er-

sichtlich ist) in den ersten 12 Stunden zwischen 3,1 und 12,7 mg mit einem Mittelwert von 6,5 mg. Die Menge, die zwischen 12 und 24 Stunden nach der Gabe ausgeschieden wird, erstreckt sich ungefähr von 2 bis 6 mg, bei einem Mittelwert von 3,8 mg. Die Ausscheidung in 24 Stunden liegt demnach zwischen 5 und 19 mg (Mittelwert 10,3 mg).

Bei N i s h i findet man eine Zusammenstellung der Ausscheidungsmenge von Chinin, die zu seiner Zeit von verschiedenen Wissenschaftlern gefunden wurden.

24 - Stundenmenge

Schmitz	19,50 %
Giemsa u. Schumann	25,80 %
Kleine	21,00 %
Nishi	25,90 %

H a r t m a n n und Z i l a (1918) fanden eine 24 - Stundenmenge zwischen 3 und 22 %. (Eigene Werte 5 - 19 %) Die 2 - Stundenmenge beträgt nach S e g a l's eigenen Untersuchungen 0,3 bis 1,4%. Die von mir erhaltenen Mengen (siehe Tabelle 6) liegen zwischen 0,17 und 1,4 % .

Es zeigt sich demnach eine weitgehende Uebereinstimmung der eigenen Ergebnisse mit den letzten in der Literatur nachweisbaren.

Die von N i s h i erwähnten Ausscheidungsmengen sind vielleicht auf die damaligen Extraktionsmethoden zurückzuführen.

Die schlauchlose Magensaftbestimmung mit Chinin als Indi-

kator wurde von S e g a l c.s. in verschiedenen Versuchsreihen geprüft. Es wurde in der Hauptsache die Verwendbarkeit von Kunstharzionentauschern untersucht. Unter anderem ist ein Großversuch mit 325 Personen beschrieben, bei dem je 36 mg Chinin (an Ionen-austauscher gebunden) verabreicht wurden.

Die Auswertung erfolgte bis auf Sonderfälle qualitativ. (Bei 240 Personen war vorher die Magenacidität mit der Sonde bestimmt worden).

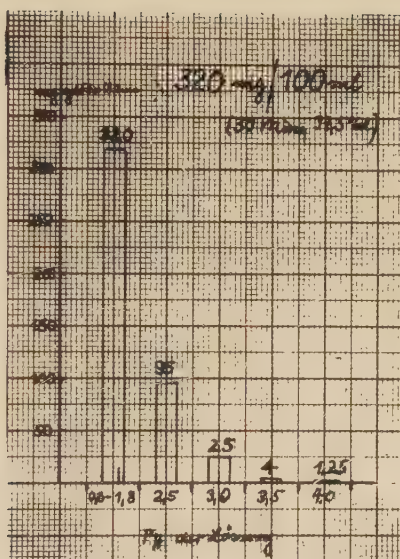
Erscheint in den ersten beiden Stunden keine merkliche Chininmenge, so ist keine freie Säure vorhanden; erscheint in dieser Zeit Chinin, so ist freie Säure vorhanden.

Wenn das Chinin erst in der zweiten Stunde auftritt, so muß quantitativ untersucht werden und zwar stellt ein größerer 2 - Stundenwert freie Säure dar, Spuren von Chinin die Abwesenheit von Säure.

Eine Feststellung, ob Norm- oder Superacidität vorherrscht, war damit nicht möglich.

S e g a l hat ferner auch die Bestimmung der Magensalzsäure mit Chinincarbonat versucht.

Die Löslichkeit des Chinincarbonats in vitro bei verschiedenem p_H -Wert stellt er in folgender Abbildung dar.



An Versuchspersonen gibt er Mengen von 120, 320 und 640 mg. Die Magenacidität war vorher schon mit der Sonde oder mit einem Ionenaustauscher bestimmt worden. Als entscheidend und günstig für die Diagnose findet er die Ausscheidungsmenge der ersten beiden Stunden.

Diese beträgt bei einer Gabe von:

120 mg	acid	0,072 mg (0 - 0,129 mg)
	anacid	0,002 mg
320 mg	acid	0,437 mg (0,080 - 840 mg)
	anacid	0,005 mg
640 mg	acid	1,030 mg
	anacid	0,060 mg

Für eine Bestimmung, ob freie Säure vorhanden ist oder nicht, hält er die Menge von 230 mg für ausreichend. Zur Unterscheidung von Norm - und Superacidität erachtet er jedoch größere Mengen, wenn verträglich, für notwendig.

In den eigenen Untersuchungen wurde den Patienten, bei denen ein oder zwei Tage vorher die Magenacidität mit der Verweilsonde bestimmt worden war, je 200 mg Chinincarbonat in der in der Methodik beschriebenen Weise verabreicht. Zunächst sollte in Erfahrung gebracht werden, ob überhaupt eine Beziehung zwischen Magenacidität und Chininausscheidung besteht. Dazu wurde der aus der Aciditätskurve der Sondenbestimmung erhaltene höchste Wert mit der in 12 Stunden ausgeschiedenen Chininmenge in Beziehung gesetzt. (Siehe Diagramm Abb. 2) Im Diagramm (Abb.3) sind diejenigen Patienten erfaßt, die bei der Sondenbestimmung Anacidität aufwiesen und dann zusätzlich Histamin injiziert erhielten. Bei der Chinincarbonatgabe bekamen sie jedoch nur den üblichen Probetrunke.

Die beiden Diagramme zeigen wohl eine Beziehung zwischen Acidität und Ausscheidung, doch ist die Streuung für eine sichere Diagnose, ob freie Säure vorhanden ist oder nicht, zu groß.

Es zeigte sich ferner, daß auch bei anaciden Patienten nach der Gabe von Chinincarbonat, Chinin in beachtlichen Mengen ausgeschieden wurde. Dies veranlaßte dazu, die Ausscheidung über den Dünndarm gesondert zu unter-

Zu diesem Zweck wurde über eine im Duodenum liegende Sonde 200 mg Chinincarbonat eingespritzt. Die dabei erhaltenen 12-Stundenmengen liegen zwischen 2,4 und 3,3 mg. (Siehe Tabelle 7)

Im Gegensatz dazu stehen die Ergebnisse von Segal, der bei Anacidität kein oder nur geringe Spuren von Chinin findet. Dieser Unterschied ist vielleicht auf irgendwelche Verunreinigung meiner Substanz mit anderen Chininsalzen zurückzuführen.

Da man aus der in 12 Stunden ausgeschiedenen Chininmenge, wie bereits vorhin erwähnt, nicht mit Sicherheit auf die Säureverhältnisse schließen kann, wurden auch, ähnlich wie von Segal, die ausgeschiedenen Mengen der ersten Stunden nach der Gabe einzeln bestimmt. Auch diese Werte liegen, wie leicht erklärbar ist, höher, als die von Segal gefundenen.

Doch lassen sich mit diesen ohne weiteres engere Beziehungen zwischen Magenacidität und Chininausscheidung feststellen.

In den Abb. 4 - 7 sind die fortlaufenden Aciditätskurven (der freien Magensäure) der Sondenbestimmungen und die Ausscheidungsmengen der ersten Stunden nach der Gabe von Chinincarbonat zum Vergleich gegenübergestellt. Charakteristisch ist dabei die Summe der Ausscheidungen der 2. und 3. Stunde.

In den Fällen I bis V sind die Patienten nach der Aciditätskurve normacid. (Nach Katsch liegt hier das Maximum der Kurve bei 40 - 60 Titrationseinheiten).

Die Summen der 2. und 3. Stunde liegen zwischen 4,3 und 5,2 mg. Die Fälle VI bis IX sind nach der Kurve superacid, die Summen der 2. und 3. Stunde liegen zwischen 5,7 und 7,3 mg. Die Fälle X bis XVI sind nach der Kurve sub- oder anacid, die Summen der 2. und 3. Stunde liegen zwischen 1,7 und 3,2 mg.

Die Fälle XVII bis XX lassen keine der vorher erwähnten Beziehungen zwischen Ausscheidung und Aciditätskurve erkennen.

Dieses kann in den mit der Sondenmethode verbundenen Fehlerquellen liegen oder darin, daß in der Zeit zwischen der Sondenbestimmung und der Chinincarbonatgabe die Säureverhältnisse des Magens sich verändert haben. Diese eben genannten Faktoren müssen letzten Endes in jedem der vorher erwähnten Vergleichsfälle mit in Betracht gezogen werden.

Ueber genauere Zusammenhänge zwischen Chininausscheidung und Säureproduktion kann bisher nichts ausgesagt werden, da ja der Maßstab eine Methode darstellt, die nicht zu gleicher Zeit mit dem Versuch ausgeführt werden kann und mit den vorher schon beschriebenen Mängeln behaftet ist.

Die geschilderte Methode mit Chinincarbonat gestattet jedoch, mit Sicherheit eine Aussage zu treffen, ob freie Säure vorhanden ist oder nicht.

Bei einer weiteren Entwicklung auf diesem Gebiete wäre an ein Indikatorion zu denken, (sei es ein Farbstoff oder ein anderer leicht nachweisbarer Stoff) das für den Organismus unschädlich und in der Ausscheidung konstanter wäre, sodaß man aus den Stundenwerten eventuell eine Art " Aciditätskurve " gewinnen könnte. Vielleicht könnte diese Methode dann den Platz der intragastralen Titration einnehmen.

Zu den Extraktionsmethoden ist zu sagen, daß die Ausbeute der Aether - Schwefelsäure - Methode den Anforderungen vollauf genügt, während die versuchte Adsorption an Kohle mit nachfolgender Elution sich nicht für diese Zwecke eignet.

Z u s a m m e n f a s s u n g .

In der vorliegenden Arbeit wurde die Brauchbarkeit des Chinincarbonats zu einer schlauchlosen Magensaftbestimmung untersucht.

Zu diesem Zweck waren erst die notwendigen Vorarbeiten auszuführen. So wurden zur Chininextraktion - und Bestimmung verschiedene vorhandene Methoden geprüft und die als günstig sich erwiesene Methode noch speziell entwickelt. Zum Studium der Ausscheidungsgröße von Chinin im Harn erhielten hundert Versuchspersonen je 100 mg Chininhydrochlorid.

Bei der Untersuchung des eigentlichen Problems wurden dann an 50 Patienten der Klinik 200 mg Chinincarbonat gegeben, die im 12 - Std.-Harn ausgeschiedene Chininmenge bestimmt und mit der Aciditätskurve der freien Magensäure der betreffenden Patienten verglichen.

Es zeigte sich wohl eine Beziehung zwischen ausgeschiedener Chininmenge und Aciditätskurve, doch ließ die große biologische Streubreite der 12 - Stunden - Ausscheidungsmengen keine sicheren Schlüsse auf die Säureverhältnisse des Magens zu. Eine bereits von S a g g i angegebene Heranziehung der Ausscheidungswerte des Chinsins in den ersten Stunden nach der Gabe (in 20 Fällen) erlaubte jedoch meist eine sichere

Entscheidung, ob freie Magensäure vorhanden ist oder nicht, zu treffen.

Ferner wurde noch die Ausscheidung von Chinincarbonat speziell über den Dünndarm mit Hilfe einer Duodenal - sonde untersucht.

L i t e r a t u r a n g a b e n .

- 1) Abderhalden E. Handbuch d. biolog. Arbeitsme -
thoden Abt. I Teil 9 : 238 1920
- 2) Bennet T.J. und E.C. Dodds Internat. J. Gastroen-
terol 1 : 121 1921
- 3) Brigoult zit. nach Merkel
- 4) Briquet zit. nach Merkel
- 5) Buchner Repetitorium für Pharmacie zit.
nach Merkel
- 6) Denniges J. Chem. Zentralbl. II. Teil : 263
1903
- 7) Dietl zit. nach Merkel
- 8) Driest M. Arch. für Verdauungskrrkh. 41 : 355
1927
- 9) Ehrenreich zit. nach Katsch
- 10) Einhorn zit. nach Katsch
- 11) Ewald zit. nach Katsch
- 12) Friedrich zit. nach Seiler
- 13) Fuld zit. nach Seiler
- 14) Giemsa G. und J. Halberkann D.m.W. 1501 1917
- 15) Giemsa G. und H. Schaumann zit. nach Nishi
- 16) Gilman und Goodman The Pharmacolog. Basis of
Therap. New York p.910 1941
- 17) Gordin H.M. Ber. der D. Chem.Ges. 32 : 458
1901
- 18) Gross zit. nach Katsch

- 19) Hartmann H. und L. Zila Arch. f. exper. Path. und
Pharm. 83 : 221 1918
- 20) Henning N., Demling L., H. Kinzlmeier
Klin. Wochenschr. 29 : 486 1951
- 21) Henning N., Demling L., H. Kinzlmeier
Klin. Wochenschr. 29 : 605 1951
- 22) Henning N., Demling L., H. Kinzlmeier
Zeitschr. f. exper. Med.
118 : 177 1952
- 23) Henning N., Demling L., H. Kinzlmeier
Klin. Wochenschr. 40 1953
- 24) Henning N., Kinzlmeier H., K.H. Kimbel
Gastroenterologia 81 : 284 1954
- 25) Herapath zit. nach Merkel
- 26) Hoppe - Seyler - Thierfelder
Handbuch der physiol. und path. - chem.
Analyse V : 793 1953
- 27) Jürgensen zit. nach Katsch
- 28) Katsch G., H. Pickert
Handbuch f. Innere Med. (Verd. Krank -
heiten I) 4. Auflage 1953
- 29) Katsch G., H. Pickert
Handbuch für Inn. Med. 2. Auflage
- 30) Katz J. Biochem. Zeitschr. 36 : 144 1911
- 31) Kelsey F.E. und E.M.R. Geilling
J. Pharm. & Exper. Therap.
75 : 183 1942
- 32) Kerner zit. nach Merkel

- 33) Kimbel K.H. und H. Kinzlmeier
Gastroenterologia 81 : 193 1954
- 34) Kleine H. Zeitschr. f. Hygiene und Inf.
38 : 458 1901
- 35) Kussmaul zit. nach Katsch
- 36) Landerer zit. nach Merkel
- 37) Lewin A.E. Arch. f. Verd. Krkh.
44 : 257 1928
- 38) Maurer W., Niklas A., A. Engels 13 1948
- 39) Maurer W., Basten H., Becker W., Niklas A.,
H. Puchtler
Klin. Wochenschr. 29 : 89 1951
- 40) Maurer W. und A. Zimmer
Münch.Med.Wochenschr.
21 : 1072 1952
- 41) Naunyn zit. nach Merkel
- 42) Nishi M. Arch. f. exper.Path. und Pharm.
60 : 312 1909
- 43) Personné zit. nach Merkel
- 44) Merkel A. Arch. f. exper. Path. und Pharm.
47 : 165 1902
- 45) Prorry zit. nach Merkel
- 46) Prout zit. nach Katsch
- 47) Quevenne zit. nach Merkel
- 48) Schmidt J. in Abderhalden ' s Handbuch
- 49) Schmitz R. Arch. exper. Path. und Pharm.
56 : 301 1907
- 50) Segal H.L., Miller L.L., J.J. Morton
Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.
74 : 218 1950

- 51) Segal H.L., Miller L.L., Morton J.J., H.Y. Young
Gastroenterology 16 : 380 1950
- 52) Segal H.L. Med. Clinics of N.A.
35 : 593 1951
- 53) Segal H.L., Miller L.L., J.J. Morton
J. Nat. Cancer Inst.
13 : 1079 1953
- 54) Segal H.L. J. N. Y. Acad. Sci., in press.
- 55) Segal H.L., L.L. Miller
Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.
83 : 483 1953
- 56) Sahli zit. nach Seiler
- 57) Seiler F. Handbuch f. Innere Medizin
I. Auflage 3. Band 1918
- 58) Stary Z., P. Mahler
Arch. f. Verd. Krkh.
59 : 332 1936
- 59) Thau zit. nach Merkel
- 60) Thoms H. und D. Jonescu
Ber. dtsch. pharm. Ges.
16 : 130 1906
- 61) Vallé zit. nach Merkel

An dieser Stelle möchte ich

Herrn Prof. Dr. N. H e n n i n g

für die freundliche Überlassung der Arbeit
meinen herzlichen Dank aussprechen.

Danken möchte ich auch

Herrn Dr. KH. K i m b e l

für seine Anregungen und seine Unterstützung,
die er mir jeder Zeit gewährte.

Lebenslauf.

Ich, Heinrich R ö d l , wurde am 11. Juni 1930 als Sohn des Frisuermeisters Heinrich R ö d l und seiner Ehefrau Maria, geb. Woppmann in Plevstein, Kreis Vohenstrauß (Oberpfalz) geboren.

Von 1936 bis 1941 besuchte ich die Volksschule in Plevstein. Im September 1941 trat ich in die Oberrealschule in Weiden (Oberpfalz) über, die ich im Juli 1950 mit der Reifeprüfung abschloß. Von August 1950 bis November 1952 arbeitete ich als Praktikant in einem Zahntechnischen Labor. Seit dem Wintersemester 1952/1953 studiere ich Zahnmedizin an der Universität Erlangen. Im Frühjahr 1954 legte ich die zahnärztliche Vorprüfung ab und im Frühjahr 1956 beabsichtige ich, mich dem Staatsexamen in der Zahnmedizin zu unterziehen.

